

10/529649

Rec'd PCT/PTO 31 MAR 2005

Mod. C.E. - 1-4-7

MODULARIO
L.64 - 191

PCT/EP 03/10718

#2

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 09 JAN 2004

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

MI2002 A 002076



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

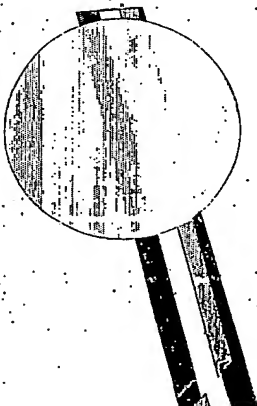
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

23 SET. 2003

per IL DIRIGENTE

Dr.ssa Paola Giuliano

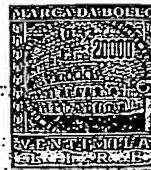


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ANTIBIOTICOS S.P.A.**
Residenza **Rodano (Milano)** codice **1100157**
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinataria

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez./cl./scd) _____ gruppo/sottogruppo _____

"Sali di intermedi del cefdinir"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome
1) **Pozzi Giovanni** 3) **Alpegiani Marco**
2) **Martin Gomez Patricio** 4) **Cabri Walter**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	RIS	DESCRIZIONE	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
Doc. 1) <input checked="" type="checkbox"/> n. pag. 17	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....	____/____/____
Doc. 2) <input checked="" type="checkbox"/> n. tav. 1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	____/____/____
Doc. 3) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	lettera d'incarico, procura o documento procura generale	____/____/____
Doc. 4) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	designazione inventore	____/____/____
Doc. 5) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	documenti di priorità con traduzione in italiano	____/____/____
Doc. 6) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	autorizzazione o atto di cessione	____/____/____
Doc. 7) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nominalativo completo del richiedente	____/____/____

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL **01/10/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

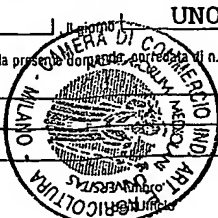
Banfi Paolo

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO** **MILANO** codice **15**VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **MI2002A 002076** Reg. A.L'anno **DUEMILADUE** **UNO**, del mese di **OTTOBRE**Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n. **09** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002076

REG. A

DATA DI DEPOSITO

01/19/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

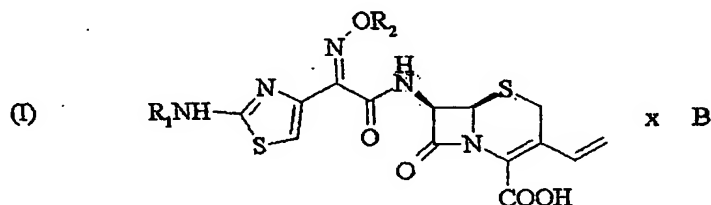
/ /

D. TITOLO

Sali di intermedi del cefdinir

L. RIASSUNTO

Si descrivono sali di formula generale (I),



dove R₁, R₂ e B assumono i significati indicati nella descrizione ed un processo per la loro preparazione.
Detti sali sono intermedi utili per la sintesi del cefdinir.

M. DISEGNO



6863 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MV/mc "SALI DI INTERMEDI DEL CEFDINIR"

a nome : ANTIBIOTICOS S.p.A.

con sede in : Rodano (Milano)

* * *

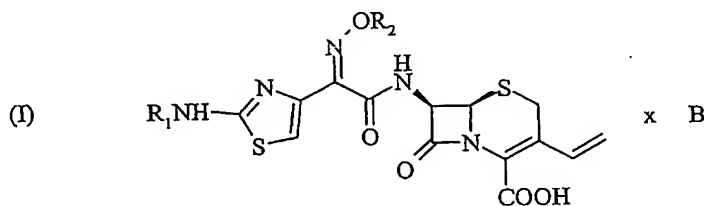
MI 2002 A 0 0 2 0 7 6

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce al campo degli antibiotici a nucleo cefalosporanico, in particolare ad intermedi utili per la sintesi del cefdinir e ad un processo per la loro preparazione.

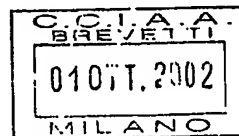
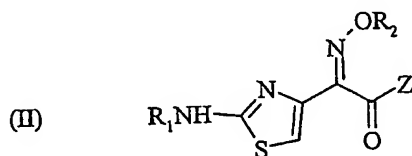
SOMMARIO

La presente invenzione riguarda sali di formula generale (I),



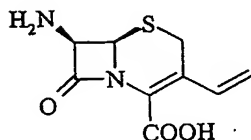
dove R_1 , R_2 e B assumono i significati indicati nella descrizione, utili come intermedi per la preparazione del cefdinir.

I sali di formula (I) possono essere ottenuti mediante un processo che comprende la reazione di un composto di formula (II), dove R_1 ed R_2 assumono i significati indicati nella descrizione,



con l'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico di formula (III),

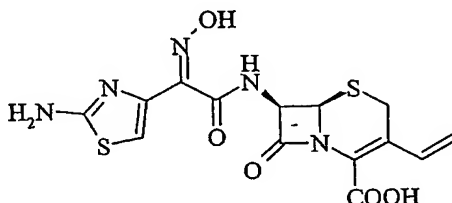
(III)



INTRODUZIONE

L'acido $[(-)-(6R,7R)]-7-\{(Z)-2-(2\text{-ammino-4-tiazol})-2\text{-idrossiimmino-acetammido}\}-8\text{-osso-3-vinil-5-tia-1-azabicciclo}[4.2.0]\text{ oct-2-ene-2-carbossilico}$ (IV), comunemente noto come cefdinir,

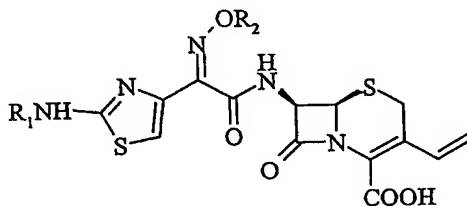
(IV)



è una cefalosporina semisintetica per uso orale di terza generazione, caratterizzata da ampio spettro di attività antibatterica e da attività antibiotica contro batteri gram-positivi e gram-negativi superiore a quella degli altri antibiotici per la somministrazione orale. In particolare, mostra un'eccellente azione antibatterica contro stafilococchi e streptococchi.

Il cefdinir viene solitamente sintetizzato attraverso composti intermedi di formula (V) in cui il gruppo idrossiimminico (ed eventualmente l'azoto amminico) è protetto, dove R_1 ed R_2 assumono i significati indicati nella descrizione.

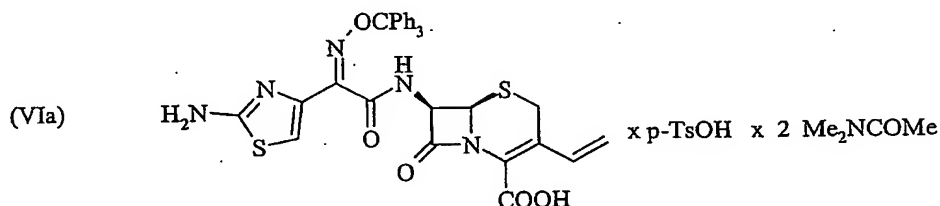
(V)



Sulla base di quanto noto finora in letteratura, tali intermedi possono

essere ottenuti in vari modi, ma il loro isolamento risulta essere alquanto difficoltoso e poco praticabile dal punto di vista industriale.

Ad esempio secondo quanto descritto in WO 97/24358, un intermedio di formula (V) dove R_1 è idrogeno e R_2 è tritile (Va), viene isolato come sale con acido p-toluensolfonico (VIa).



Lo svantaggio di questo processo è costituito dal fatto che tale isolamento avviene per precipitazione mediante aggiunta di solventi insolubilizzanti alla miscela di reazione, quali gli eteri, solventi pericolosi e pertanto inadatti per l'impiego industriale.

Altri metodi non prevedono l'isolamento degli intermedi (V), con conseguente diminuzione della qualità del prodotto finale e necessità di effettuare ulteriori purificazioni (WO 98/45299; Kamachi, H. et al., *J. Antibiot.* 1988 41(11), 1602-16).

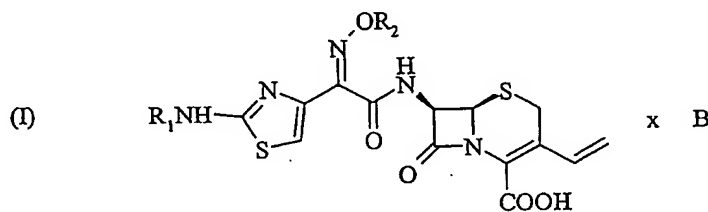
In alternativa, la catena laterale legata al nucleo cefalosporanico può essere introdotta mediante passaggi di sintesi successivi, con diminuzione della resa globale ed aumento dei tempi di processo (US 4559334, EP 304019).

Gli intermedi di formula (V) possono anche essere isolati da acqua come acidi liberi ma la loro filtrazione ed essiccamento risultano molto difficoltosi.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che gli intermedi di formula (V) possono essere isolati, in alta resa e con elevata purezza, come sali con ammoniaca o con basi organiche, in solventi organici inerti di comune uso industriale, migliorando notevolmente il processo di sintesi del cefdinir in termini di tempo, costi e qualità del prodotto finito.

La presente invenzione riguarda pertanto sali di formula (I)



in cui

R_1 rappresenta idrogeno o un gruppo protettore del gruppo amminico, ad esempio un gruppo C_1-C_6 acile eventualmente sostituito da uno o più atomi di fluoro o cloro, preferibilmente formile, un gruppo alchil- o aril-ossicarbonile, preferibilmente tert-butossicarbonile e p-metossibenzilossicarbonile, o un gruppo tritile dove ogni anello benzenico è eventualmente sostituito da uno o più gruppi metossi e/o metile, preferibilmente tritile;

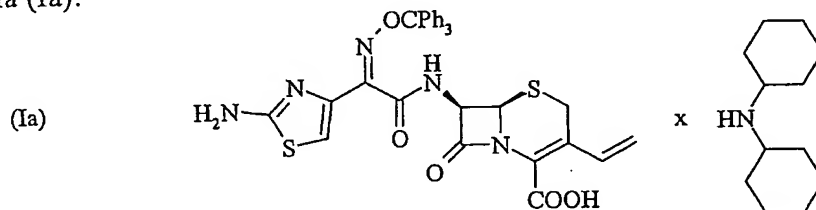
R_2 rappresenta un gruppo protettore della funzione idrossilica, ad esempio un gruppo C_1-C_6 alchile a catena lineare o ramificata, preferibilmente tert-butile, un gruppo benzile, benzidrilico o tritile dove ogni anello benzenico è eventualmente sostituito da uno o più gruppi metossi, nitro e/o metile, preferibilmente p-metossibenzile, 3,4-dimetossibenzile, benzidrilico, bis(p-metossifenil)metile e tritile;



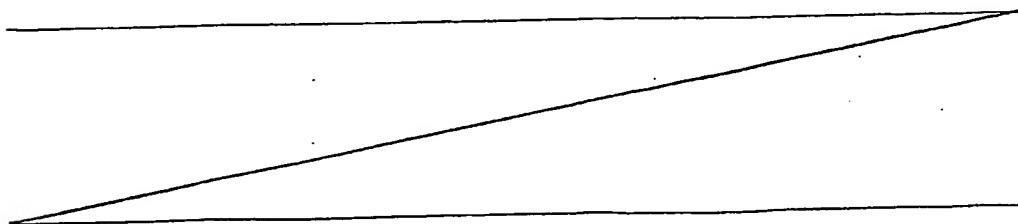
B rappresenta ammoniacale o una base organica scelta fra ammine primarie, preferibilmente cicloesilammina, 2-etilesilammina, benzilammina, α -metilbenzilammina e ter-ottilammina; ammine secondarie, preferibilmente dietilammina, morfolina, dicicloesilammina, N,N-metilbenzilammina o N,N'-dibenziletildiammina; ammine terziarie, preferibilmente trietilammina, tributilammina, triisottilammina, etildiisopropilammina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o chinolina; guanidine, preferibilmente 1,1,3,3-tetrametilguanidina; ammidine, preferibilmente 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU);

loro idrati, solvati o addotti.

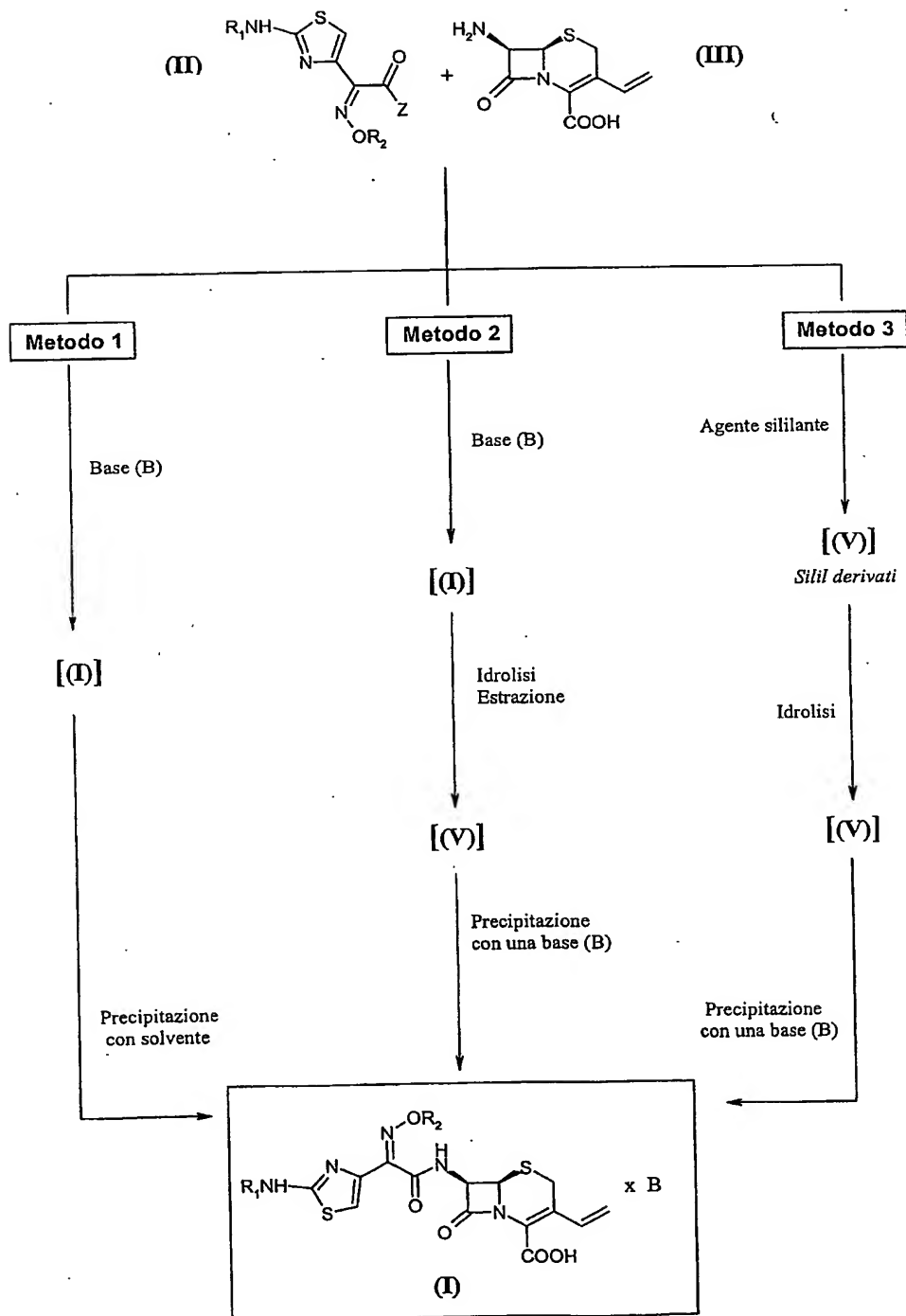
Sale preferito secondo l'invenzione è il sale con dicicloesilammina di formula (Ia):



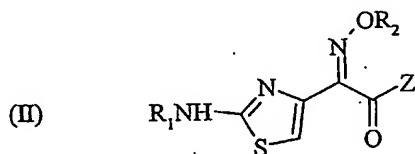
I sali di formula (I) vengono ottenuti attraverso un processo che prevede tre possibili varianti, accomunate dal fatto che gli acidi di formula (V) non vengono isolati come tali. Tali varianti sono illustrate nello schema seguente.



Schema

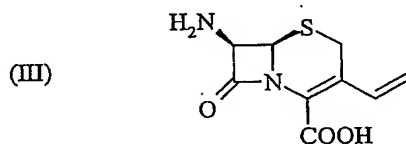


In una prima forma di realizzazione dell'invenzione (Metodo 1), un derivato attivato dell'acido 2-(amminotiazol-4-il)-2-(idrossiimmuno)acetico di formula (II)



dove R_1 ed R_2 assumono i significati precedentemente definiti e Z rappresenta un attivante della funzione carbossilica scelto fra $-Cl$, $-S$ -mercaptobenzotiazolil, $-O-P^+(Ph)_3Cl^-$, $-O-P(S)(OEt)_2$, $-O-P(O)(OEt)_2$, $-O-SO_2Me$, $-O-SO_2Ph$, $-O-SO_2-pTol$, $-O-COtBu$, $-O-C(O)OEt$, $-O$ -benzotriazol-1-il, $-S$ -(2-metil-tiadiazol-5-il), $-O-CH=N^+(CH_3)_2Cl^-$ o benzotriazol-1-il-3-ossido,

viene fatto reagire con l'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico di formula (III),



in presenza di ammoniaca o di una base organica scelta fra quelle precedentemente definite. Sono da intendersi come composti di formula (II) e (III) anche i loro idrati o solvati. La reazione viene condotta in un solvente organico scelto fra: idrocarburi alogenati, preferibilmente cloruro di metilene; esteri di acidi carbossilici, preferibilmente dimetilcarbonato, acetato d'etile e acetato di butile; chetoni, preferibilmente acetone, metiletilchetone e metilisobutilchetone; nitrili, preferibilmente acetonitrile o propionitrile; ammidi, preferibilmente N,N -dimetilformammide, N,N -dimetilacetammide,

N-metilpirrolidinone; idrocarburi aromatici, preferibilmente toluene e xilene; eteri, preferibilmente tetraidrofurano, diossano o glicole etilenico dimetiletere; solfossidi o solfoni, preferibilmente dimetilsolfossido, dimetilsolfone e solfolano; alcoli, preferibilmente metanolo o etanolo, o loro miscele, eventualmente in presenza di acqua ad una temperatura compresa fra -20°C e $+80^{\circ}\text{C}$, preferibilmente fra 0°C e 40°C . Solventi preferiti secondo l'invenzione sono N,N-dimetilformammide e N,N-dimetilacetammide. La quantità di base impiegata può essere stechiometrica rispetto al composto di formula (III) oppure può essere in eccesso molare fino a 3 volte, preferibilmente fra 1 e 2 equivalenti.

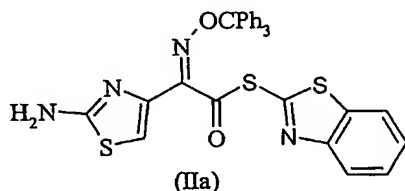
I sali di formula (I) così ottenuti vengono precipitati per aggiunta di un solvente insolubilizzante scelto fra quelli precedentemente definiti. La temperatura di cristallizzazione può variare fra -20°C e 50°C , preferibilmente fra -10°C e 30°C .

In una seconda forma di realizzazione dell'invenzione (Metodo 2) si effettua la reazione come descritto in precedenza, ma i sali (I) non vengono subito precipitati, bensì convertiti ad acido di formula (V) che viene estratto dalla miscela di reazione e precipitato dal solvente di estrazione per trattamento con ammoniaca o un'ammina scelta fra quelle precedentemente definite che può essere uguale o diversa da quella utilizzata al passaggio precedente. La precipitazione del sale viene effettuata impiegando una quantità di base stechiometrica rispetto all'acido di formula (V) oppure in eccesso molare fino a 2 volte, preferibilmente fra 1 e 1,5 equivalenti.

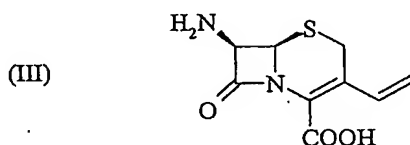
Anche in questo caso la temperatura di cristallizzazione può variare fra -20°C e 50°C , preferibilmente fra -10°C e 30°C . Secondo una realizzazione preferita



di questa forma dell'invenzione, i composti di formula (II) e (III) vengono fatti reagire con 1,1,3,3-tetrametilguanidina o trietilammina. Preferibilmente, il composto di formula (II) è il tioestere S-mercaptobenzotiazolico (IIa)

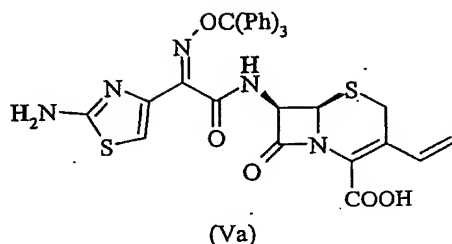


ed il composto di formula (III) è l'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (III)



In una terza forma di realizzazione dell'invenzione (Metodo 3), la reazione fra i composti di formula (II) e (III) viene condotta in presenza di un agente sililante, preferibilmente N,O-bis-trimetilsililacetammide. Si ottiene

dopo idrolisi un acido di formula (V) che viene estratto e precipitato come sale di formula (I) per trattamento con ammoniaca o con un'ammina scelta fra quelle precedentemente definite. Anche in questo caso si utilizzerà una quantità di base stechiometrica rispetto all'acido di formula (V) oppure in eccesso molare fino a 2 volte, preferibilmente fra 1 e 1,5 equivalenti. Secondo una realizzazione preferita di questa forma dell'invenzione, l'estere (IIa) viene fatto reagire con l'acido (IIIa) in presenza di N,O-bis-trimetilsililacetammide, a dare, dopo idrolisi, l'acido (Va)



Fra i tre metodi sopra illustrati, il secondo ed il terzo sono particolarmente preferiti, in quanto consentono di ottenere i sali di formula (I) con purezza più elevata.

I sali (I) precipitano in forma cristallina dalla miscela di reazione e possono essere isolati facilmente per filtrazione o centrifugazione. La cristallizzazione dei sali (I) sottrae gli intermedi (V) dall'ambiente di reazione, riducendo così i fenomeni di degradazione, con vantaggi sulla resa e sulla qualità degli intermedi. I sali (I) possono essere ottenuti in forma anidra, oppure come idrati, o possono anche essere isolati come solvati. L'acqua di idratazione o il solvente di idratazione possono talvolta essere rimossi in parte o quasi completamente per essiccamento a pressione ridotta, con benefici sulla stabilità del prodotto. Tipicamente è possibile ottenere, dopo essiccamento, il sale con contenuto di acqua inferiore o uguale allo 0,5% ed un contenuto in solvente inferiore o uguale al 3%. I sali di formula (I) possono anche essere isolati come addotti con derivati di formula H-Z dove Z è come precedentemente definito. I derivati di formula H-Z possono essere presenti in rapporto molare 1:1 o inferiore.

La trasformazione dei sali (I) in cefdinir (IV) per rimozione dei gruppi protettori può essere realizzata secondo metodi già noti in letteratura (WO 0179211, WO 9724358, Kamachi, H. et al., *J. Antibiot.* 198841(11), 1602-16).

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

Preparazione del sale di dicicloesilammina dell'acido 7-[2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)-acetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico.

Ad una sospensione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (65,0 g) in N,N-dimetilformammide (0,78 L) raffreddata a 10°C si aggiunge 1,1,3,3-tetrametilguanidina (35,8 ml) in 15 min e si lascia sotto agitazione a questa temperatura fino a dissoluzione completa. Si aggiunge in 15 min l'estere S-mercaptobenzotiazolico dell'acido 2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)acetico (172,7 g) e si lascia sotto agitazione a questa temperatura fino ad ottenere la completa conversione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (analisi HPLC). Al termine della reazione, si aggiungono acqua (1,7 L) ed acetato di etile (2,2 L) e si aggiusta il pH a 3,0 con acido cloridrico diluito. Si separano le fasi e la fase organica viene lavata con una soluzione 20% di sodio cloruro in acqua (0,86 L). Si separano le fasi ed alla fase organica viene aggiunta dicicloesilammina (54,1 ml) in 30 min. Si osserva la formazione di cristalli. Dopo ulteriori 15 min si raffredda a 0°C, si agita a questa temperatura per 1 ora, si filtra il precipitato e si lava con acetato di etile (1,7 L). Dopo essiccamento, si ottengono 226,0 g di prodotto.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,86 (1H, d, J=8,3 Hz, -CONH-), 7,34-7,20 (15H, m, Ph₃), 7,01 (1H, dd, J=17,9 e 11,6 Hz, -CH=CH₂), 6,59 (1H, s, H-eteroarile), 5,78 (1H, dd, J=8,3 e 5,0 Hz, -CONH-CH-), 5,24 (1H, d, J=17,9 Hz, -CH=CHH trans), 5,15 (1H, d, J=5,0 Hz, -CON-CH-), 5,00 (1H, d, J=11,6 Hz, -CH=CHH cis), 3,61 (1H, sistema AB, J_{AB}=17,0 Hz, -SCH₂), 3,46

(1H, sistema AB, $J_{AB}=17,0$ Hz, $-SCH_2$), 3,06-3,00 (2H, m, 2 x HN-CH dicicloesilammina), 1,99-1,06 (20H, m, 10 x CH_2 dicicloesilammina).

Esempio 2

Preparazione del sale di dicicloesilammina dell'acido 7-[2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)-acetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico.

Ad una sospensione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (7,5 g) in N,N-dimetilformammide (90 ml) raffreddata a 15°C si aggiunge trietilammina (9,1 ml) in 20 min. Si aggiunge in 15 min l'estere S-mercaptobenzotiazolico dell'acido 2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)acetico (19,7 g) e si lascia sotto agitazione a questa temperatura fino ad ottenere la completa conversione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (analisi HPLC). Al termine della reazione si aggiungono acqua (200 ml) ed acetato di etile (250 ml) e si aggiusta il pH a 3,0 con acido cloridrico diluito. Si separano le fasi e la fase organica viene lavata con una soluzione al 20% di sodio cloruro in acqua (200 ml). Si separano le fasi ed alla fase organica viene aggiunta dicicloesilammina (7,2 ml) in 15 min. Si osserva la formazione di cristalli. Dopo ulteriori 15 min e si raffredda a 0°C, si agita a questa temperatura per 1 ora, si filtra il precipitato e si lava con acetato di etile (100 ml). Dopo essiccamento, si ottengono 26,4 g di prodotto.

Esempio 3

Preparazione del sale di dicicloesilammina dell'acido 7-[2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)-acetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico.

Ad una sospensione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-



carbossilico (7,5 g) in N,N-dimetilacetammide (50 ml) a 25°C si aggiunge N,O-bistrimetilsililacetammide (8,0 ml) in 15 min. Dopo altri 20 min, si aggiunge l'estere S-mercaptobenzotiazolico dell'acido 2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)acetico (19,8 g) e si lascia sotto agitazione a questa temperatura fino ad ottenere la completa conversione dell'acido 7-ammino-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico (analisi HPLC). Al termine della reazione, si aggiunge acetato di etile (250 ml) e metanolo (3 ml) e si agita per 15 minuti. Si aggiunge acqua (200 ml) e si agita per altri 15 min.

Si separano le fasi e la fase organica viene lavata con una soluzione di sodio cloruro acquoso al 20% (200 ml). Si separano le fasi ed alla fase organica viene aggiunta dicicloesilammina (7,2 ml) in 15 min. Si osserva la formazione di cristalli, si lascia per altri 15 min e si raffredda a 0°C. Si agita a questa temperatura per 1 ora, si filtra il precipitato e si lava con acetato di etile (100 ml). Dopo essiccamento, si ottengono 25,8 g di prodotto.

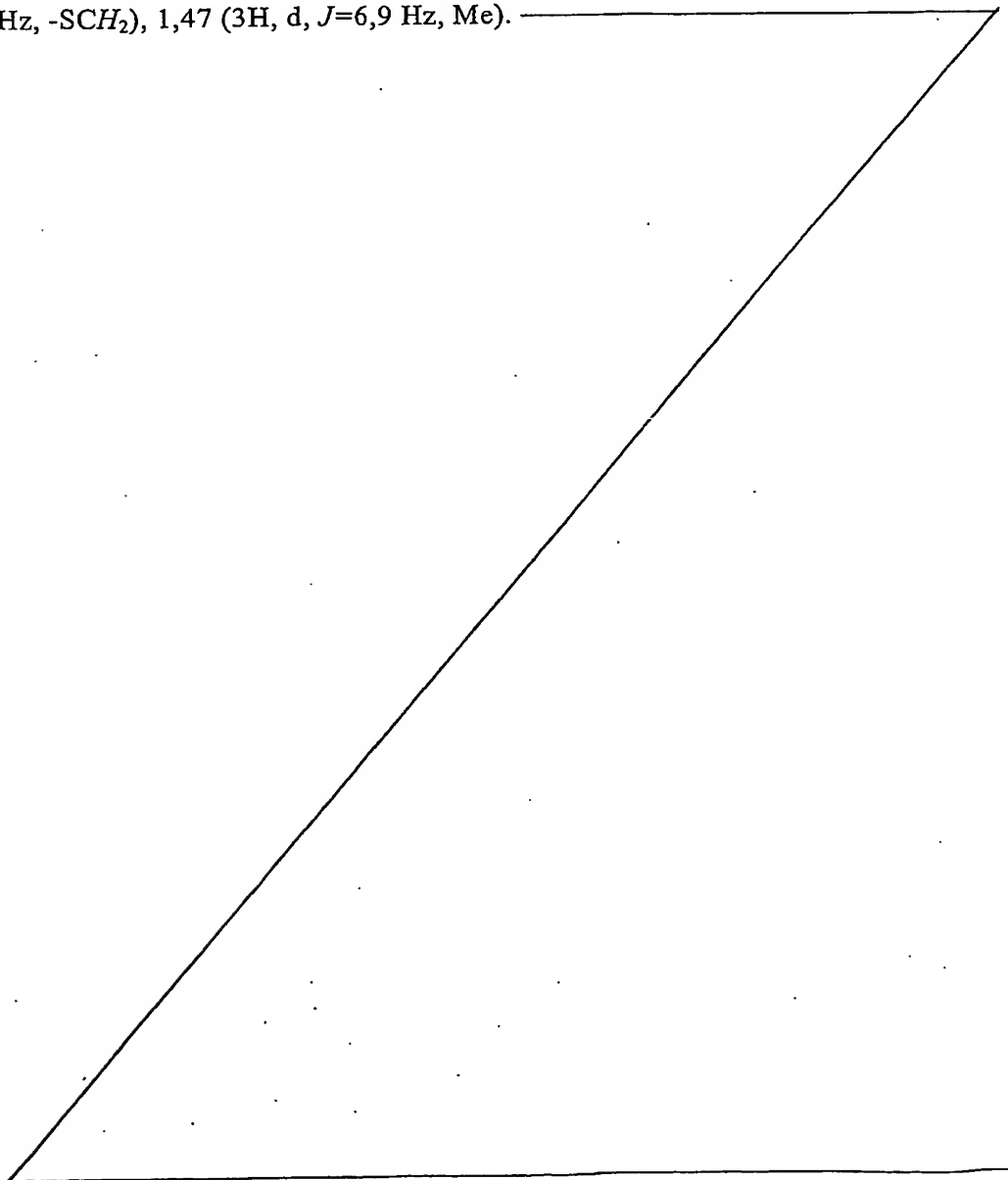
Esempio 4

Preparazione del sale di (R)-(+)- α -metilbenzilammina dell'acido 7-[2-(amminotiazol-4-il)-2-(tritolossimmino)-acetammido]-3-vinil-3-cefem-4-carbossilico.

Si procede inizialmente come nell'esempio 3. Alla fase organica, dopo il lavaggio con il sodio cloruro acquoso, si aggiunge (R)-(+)- α -metilbenzilammina (4,6 ml) in 15 minuti. Si osserva la formazione di cristalli, si lascia ancora altri 15 min e si raffredda a 0°C, si agita a questa temperatura per 1 ora, si filtra il precipitato e si lava con acetato di etile (100 ml). Dopo essiccamento, si ottengono 20,4 g di prodotto.

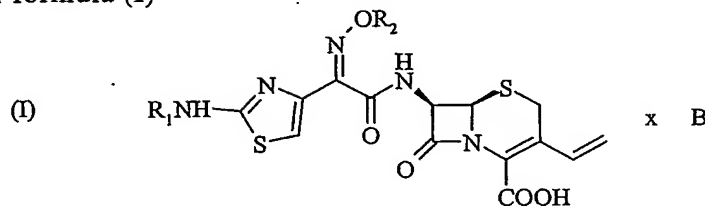
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,84 (1H, d, $J=8,0$ Hz, -CONH-),

7,49-7,18 (20H, m, 4xPh), 7,01 (1H, dd, $J=17,6$ e $11,0$ Hz, $-CH=CH_2$), 6,59 (1H, s, *H*-eteroarile), 5,77 (1H, dd, $J=8,0$ e $5,0$ Hz, $-CONH-CH-$), 5,20 (1H, d, $J=17,6$ Hz, $-CH=CHH$ trans), 5,13 (1H, d, $J=5,0$ Hz, $-CON-CH-$), 4,97 (1H, d, $J=11,6$ Hz, $-CH=CHH$ cis), 4,34 (1H, q, $J=6,9$ Hz, *CH*Me benzilammina), 3,58 (1H, sistema AB, $J_{AB}=17,1$ Hz, $-SCH_2$), 3,45 (1H, sistema AB, $J_{AB}=17,1$ Hz, $-SCH_2$), 1,47 (3H, d, $J=6,9$ Hz, Me).



RIVENDICAZIONI

1. Sali di formula (I)



in cui

R_1 rappresenta idrogeno o un gruppo protettore del gruppo amminico, scelto fra un gruppo C_1-C_6 acile eventualmente sostituito da uno o più atomi di cloro o fluoro, un gruppo alchil- o aril-ossicarbonile, o un gruppo tritile dove ogni anello benzenico è eventualmente sostituito da uno o più gruppi metossi e/o metile;

R_2 rappresenta un gruppo protettore della funzione idrossilica scelto fra un gruppo C_1-C_6 alchile a catena lineare o ramificata, un gruppo benzile, benzidrilico o tritile dove ogni anello benzenico è eventualmente sostituito da uno o più gruppi metossi, nitro e/o metile;

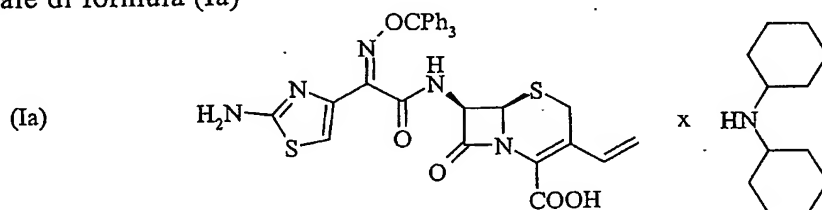
B rappresenta ammoniacale o una base organica scelta fra ammine primarie, ammine secondarie, ammine terziarie, guanidine, ammidine, loro solvati o addotti.

2. Sali secondo la rivendicazione 1 in cui R_1 rappresenta un gruppo formile, tert-butossicarbonile, p-metossibenzilossicarbonile, o tritile.

3. Sali secondo una delle rivendicazioni 1 o 2 in cui R_2 rappresenta un gruppo tert-butile, p-metossibenzile, 3,4-dimetossibenzile, benzidrilico, bis(p-metossifenil)metile e tritile.

4. Sali secondo la rivendicazione 1 in cui R_1 è idrogeno ed R_2 è tritile.

5. Sali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 in cui B rappresenta un'ammina primaria scelta fra cicloesilammina, 2-etilesilammina, benzilammina, α -metilbenzilammina e ter-ottilammina.
6. Sali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 in cui B rappresenta un'ammina secondaria scelta fra dietilammina, morfolina, dicicloesilammina, N,N-metilbenzilammina o N,N'-dibenziletildiammina.
7. Sali secondo la rivendicazione 6 in cui B rappresenta dicicloesilammina.
8. Sali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 in cui B rappresenta un'ammina terziaria scelta fra trietilammina, tributilammina, triisoottilammina, etildiisopropilammina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o chinolina.
9. Sali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 in cui B rappresenta 1,1,3,3-tetrametilguanidina.
10. Sali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4 in cui B rappresenta 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).
11. Sale di formula (Ia)



12. Uso dei sali secondo la rivendicazione 1 per la preparazione del cefdinir.

Milano, 1 ottobre 2002

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

Paolo Banfi

